

01.10.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

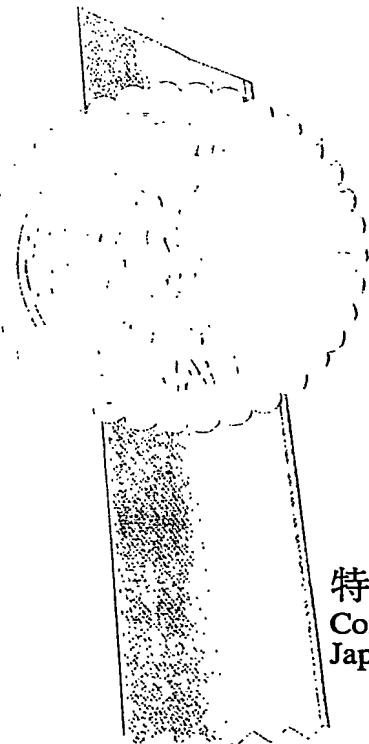
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 0 月 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 4 5 1 2 3
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 4 5 1 2 3]

REC'D 21 OCT 2004
WIPO PCT

出 願 人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

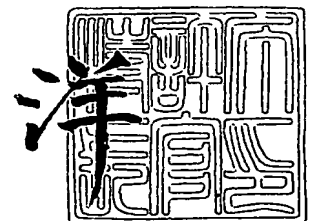


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 2 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 ONP4777
【提出日】 平成15年10月 3日
【あて先】 特許庁長官 今井 康夫 殿
【国際特許分類】 A61K 31/19
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社
内
【氏名】 立石 成人
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社
内
【氏名】 山本 潤希
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社
内
【氏名】 川原田 宗市
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社
内
【氏名】 秋山 努
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社
内
【氏名】 星川 雅充
【特許出願人】
【識別番号】 000185983
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社
【代表者】 松本 公一郎
【代理人】
【識別番号】 100081086
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階
大家特許事務所
【弁理士】
【氏名又は名称】 大家 邦久
【電話番号】 03(3669)7714
【代理人】
【識別番号】 100117732
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階
大家特許事務所
【弁理士】
【氏名又は名称】 小澤 信彦
【代理人】
【識別番号】 100121050
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階
大家特許事務所
【弁理士】
【氏名又は名称】 林 篤史

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0209021

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

脂肪酸化合物（ただし、レチノイン酸およびプロスタグランジン化合物は除く。）もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効成分として含有する神経再生促進剤。

【請求項 2】

神経組織再生または神経機能再生である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 3】

幹細胞、神経前駆細胞または神経細胞の生着、分化、増殖および／または成熟促進剤である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 4】

幹細胞が胚性幹細胞または神経幹細胞である請求項 3 記載の神経再生促進剤。

【請求項 5】

幹細胞、神経前駆細胞または神経細胞が内在性細胞である請求項 3 記載の神経再生促進剤。

【請求項 6】

幹細胞、神経前駆細胞または神経細胞が移植細胞である請求項 3 記載の神経再生促進剤。

【請求項 7】

神経が中枢神経または末梢神経である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 8】

中枢神経が脳神経、脊髄神経または視神経である請求項 7 記載の神経再生促進剤。

【請求項 9】

末梢神経が運動神経または知覚神経である請求項 7 記載の神経再生促進剤。

【請求項 10】

移植用神経幹細胞、移植用神経前駆細胞または移植用神経細胞の培養用培養剤である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 11】

神経栄養因子様作用剤である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 12】

脂肪酸化合物が不飽和脂肪酸化合物である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 13】

脂肪酸化合物が飽和脂肪酸化合物である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 14】

脂肪酸化合物が分枝鎖状脂肪酸化合物である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

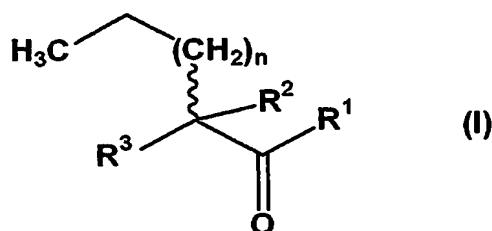
【請求項 15】

脂肪酸化合物が炭素数 4 ~ 20 である直鎖状または分枝鎖状脂肪酸化合物である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 16】

脂肪酸化合物が一般式 (I)

【化 1】



(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基、C1~4アルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC1~4アルコキシ基、または NR^4R^5 基

(基中、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して

- (i) 水素原子、
- (ii) C 1～4 アルキル基、
- (iii) フェニル基、
- (iv) C 1～4 アルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、
- (v) 窒素原子 1 個含有する 4～7 員の複素環、
- (vi) (a) フェニル基、(b) C 1～4 アルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、または (c) 窒素原子を 1 個含有する 4～7 員の複素環から選択される基で置換された C 1～4 アルキル基、
- (vii) それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を 1 または 2 個含有する 4～7 員の飽和複素環、または窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ含有する 4～7 員の飽和複素環、または
- (viii) それらが結合する窒素原子と一緒に、アミノ酸残基を表わす。) で示される基を表わす。) を表わし、
- (1) n は、1 を表わし、
- R² は、水素原子を表わし、
- R³ は、(1 個の炭素原子が 1～3 個のフッ素原子で置換されている C 1～10 アルキル) -CH₂-基を表わし、または
- (2) n は、0 または 1 を表わし、
- R² は、水素原子または塩素原子を表わし、
- R³ は、(i) C 3～10 アルキル基、(ii) C 3～10 アルケニル基、(iii) C 2～10 アルコキシ基、(iv) C 2～10 アルキルチオ基、(v) C 3～7 シクロアルキル基、(vi) フェニル基、(vii) フェノキシ基、(viii) (塩素原子 1 または 2 個で置換されている C 2～10 アルキル) -CH₂-基、(ix) (C 1～4 アルコキシ基、C 3～7 シクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されている C 1～5 アルキル) -CH₂-基を表わすか、または
- R² は、R³ と一緒になって C 3～10 アルキリデン基を表わす。) である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 17】

脂肪酸化合物が (1) 2-プロピルオクタン酸、(2) (2R)-2-プロピルオクタン酸、(3) (2S)-2-プロピルオクタン酸、または (4) 2-プロピルペンタン酸である請求項 1 記載の神経再生促進剤。

【請求項 18】

請求項 1 記載の化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における神経再生を促進する方法。

【請求項 19】

移植用神経幹細胞、移植用神経前駆細胞または移植用神経細胞に請求項 1 記載の化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグの有効量を培地に添加することを特徴とする移植用細胞を培養する方法。

【請求項 20】

神経再生剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグの使用。

【請求項 21】

移植用神経幹細胞、移植用神経前駆細胞または移植用神経細胞の培養用添加剤としての脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 22】

請求項 1 記載の脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグとアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ニコチン受容体調節薬、βセクレターゼ阻害薬、γセクレターゼ阻害作用薬、βアミロイド蛋白凝集阻害作用薬、βアミロイドワクチン、βアミロイド分解酵素、脳機能賦活薬、ドーパミン受容体作動薬、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬、抗コリン薬、COMT阻害薬、筋萎縮性側索硬化症治療薬、高脂血症治療薬、痴呆の進行

に伴う異常行動・徘徊の治療薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、降圧薬、糖尿病治療薬、抗うつ薬、抗不安薬、非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬、ステロイド薬、性ホルモン誘導体、副甲状腺ホルモン（PTH）およびカルシウム受容体拮抗薬から選ばれる1種または2種以上の薬剤とを組み合わせる医薬組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】神経再生促進剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な神経再生促進剤に関する。

【背景技術】

【0002】

古くから神経細胞は、再生しないと考えられてきた。しかし、1990年頃に神経幹細胞が未分化な状態での培養が成功してから、成体脳にも神経細胞に分化可能な幹細胞が存在し、神経が再生できることが判明した。すなわち、未分化な神経幹細胞が分化・増殖し、神経前駆細胞となり、この神経前駆細胞が分化・増殖し、神経細胞となる。しかし、神経細胞は、形成されるだけでは、全く無意味であり、この神経細胞が成熟することにより、機能的に働くことが重要である。また、胚性幹細胞や骨髄細胞等が神経細胞に分化可能であることが明らかとなっている。

【0003】

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病等の神経変性疾患は、神経細胞死が進行性に起きる疾患である。これら神経変性疾患の治療法としては、現在、主に神経伝達物質の枯渇を補う補充療法あるいは対症療法が行われている。しかしながら、補充療法や対症療法では、神経変性の進行を完全に抑制することは出来ず、病状は進行する。近年、再生不能だと思われていた神経系組織においても、胎児脳だけでなく、成体脳にも神経幹細胞が存在することが明らかとなった。実際、虚血モデル動物で神経幹細胞から神経再生が起きることが報告されている [ジャーナルオブニューロサイエンス (J. Neurosci.), 18巻, 7768~7778頁, 1998年]。神経幹細胞とは、自己複製能を持ち、かつニューロン、アストロサイトおよびオリゴデンドロサイトを作り出すことができる多分化能を持った細胞である。最近、内在性の神経幹細胞を活性化させ、障害された神経組織および機能を再生させる試みがなされている [ネイチャーメディシン (Nature Medicine), 4巻, 1313~1317頁, 1998年、ネイチャーメディシン (Nature Medicine), 6巻, 271~277頁, 2000年]。また、胚性幹細胞や墮胎胎児脳さらには患者自身の組織より神経幹細胞を調製し、移植により神経再生を目指す試みも行われている [ネイチャー (Nature), 405巻, 951~955頁, 2000年、ヨーロピアン ジャーナルニューロサイエンス (Eur. J. Neurosci.), 10巻, 2026~2036頁, 1998年]。さらに、神経変性疾患のみならず脱髄疾患においても、幹細胞を末梢血管から投与することによる症状改善効果も示されている [ネイチャー (Nature), 422巻, 688~694頁, 2003年]。

【0004】

一方、アストロサイト機能改善作用を有し、神経変性疾患、脳卒中や脳脊髄外傷後の神経機能障害、脳腫瘍、感染症に伴う脳脊髄疾患などの治療剤および/または予防剤として有用な2-プロピルペンタン酸誘導体が報告されている (例えば、欧州特許公開第0632088号明細書 (特許文献1) 参照)。さらに、2-プロピルペンタン酸誘導体がパーキンソン病またはパーキンソン症候群の治療剤および/または予防剤として有用であることが報告されている (例えば、欧州特許公開第1174131号明細書 (特許文献2) 参照)。また、2-プロピルペンタン酸誘導体は、細胞内S100 β 含量の減少作用を持ち、異常活性化アストロサイトの機能を改善することで、上記した脳神経疾患の治療または予防薬となり得る可能性が報告されている (例えば、Tateishi.N、外8名、ジャーナル・オブ・セラブレラル・ブラッド・フロー・メトボリズム (Journal of cerebral blood flow & metabolism), 2002年, 第22巻, p.723~734 (非特許文献1) 参照)。しかし、これらの文献には、2-プロピルペンタン酸誘導体が神経幹細胞や神経前駆細胞の増殖・分化促進作用を有するという記載はない。

【0005】

【特許文献1】欧州特許公開第0632088号明細書

【特許文献2】欧州特許公開第1174131号明細書

【非特許文献1】 Tateishi.N、外8名、ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・メトボリズム (Journal of cerebral blood flow & metabolism), 2002年, 第22巻, p. 723~734

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

アルツハイマー病やパーキンソン病等に代表される神経変性疾患は、神経の欠落を来たす重大な疾患であるにも関わらず、対症療法ではない効果的な疾患の治療法は未だ見出されていない。また近い将来、神経変性疾患の効果的な治療法となりうる幹細胞移植、または内在性幹細胞の活性化においても、移植幹細胞、または内在性幹細胞を、実際に機能する神経細胞へ導く技術が見出されていない。

【0007】

このような神経変性疾患の治療における問題点から、現在医療現場では神経変性疾患の予防・治療剤等の医薬として有用な化合物の開発が切望されている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

神経変性疾患の原因や、神経細胞自体の性質を考慮すると、神経変性疾患の予防・治療剤としては、(1) 神経栄養因子様作用、(2) 神経栄養因子活性増強作用、(3) 神経変性後における神経細胞新生作用、(4) 神経変性後における神経細胞再生促進作用を有する化合物 (例えば、(a) 神経幹細胞や神経前駆細胞の新生・増殖・分化を促進させるような化合物、(b) 神経幹細胞、神経前駆細胞、または神経細胞を移植した際の、移植細胞の生着・分化・増殖を促進させるような化合物、または(c) 神経細胞の成熟を促進させるような化合物等) が有用であると推測される。これらの条件を満たす化合物は、神経変性疾患における神経細胞死を抑制し、また神経細胞死が起こった後においても内在性または移植時の細胞の神経再生を促進することによって、該疾患の症状を改善することが可能と考えられる。そこで、本発明者らは、上記の条件を満たす化合物を見出すべく、鋭意検討を重ねた結果、本発明の脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグが、これらの条件を満たす優れた化合物であることを見出し、本発明を完成した。

【0009】

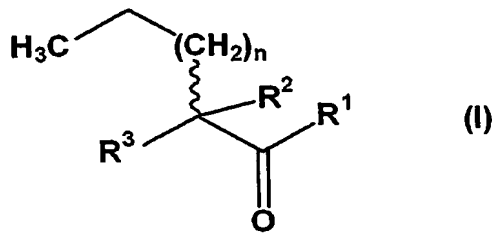
すなわち、本発明は、

- [1] 脂肪酸化合物 (ただし、レチノイン酸およびプロスタグランジン化合物は除く。) もしくはその塩またはそのプロドラッグを有効成分として含有する神経再生促進剤、
- [2] 神経組織再生または神経機能再生である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、
- [3] 幹細胞、神経前駆細胞または神経細胞の生着、分化、増殖および/または成熟促進剤である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、
- [4] 幹細胞が、胚性幹細胞または神経幹細胞である前記 [3] 記載の神経再生促進剤、
- [5] 幹細胞、神経前駆細胞または神経細胞が内在性細胞である前記 [3] 記載の神経再生促進剤、
- [6] 幹細胞、神経前駆細胞または神経細胞が移植細胞である前記 [3] 記載の神経再生促進剤、
- [7] 神経が中枢神経または末梢神経である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、
- [8] 中枢神経が脳神経、脊髄神経または視神経である前記 [7] 記載の神経再生促進剤、
- [9] 末梢神経が運動神経または知覚神経である前記 [7] 記載の神経再生促進剤、
- [10] 移植用神経幹細胞、移植用神経前駆細胞または移植用神経細胞の培養用培養剤である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、
- [11] 神経栄養因子様作用剤である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、
- [12] 脂肪酸化合物が不飽和脂肪酸化合物である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、
- [13] 脂肪酸化合物が飽和脂肪酸化合物である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、
- [14] 脂肪酸化合物が分枝鎖状脂肪酸化合物である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、

[15] 脂肪酸化合物が炭素数 4 ~ 20 である直鎖状または分枝鎖状脂肪酸化合物である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、

[16] 脂肪酸化合物が一般式 (I)

【化 1】



(式中、 R^1 は、ヒドロキシ基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、フェニル基 1 個で置換された C 1 ~ 4 アルコキシ基、または NR^4R^5 基

(基中、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して

(i) 水素原子、

(ii) C 1 ~ 4 アルキル基、

(iii) フェニル基、

(iv) C 1 ~ 4 アルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、

(v) 窒素原子 1 個含有する 4 ~ 7 員の複素環、

(vi) (a) フェニル基、(b) C 1 ~ 4 アルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、または (c) 窒素原子を 1 個含有する 4 ~ 7 員の複素環から選択される基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基、

(vii) それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素原子を 1 または 2 個含有する 4 ~ 7 員の飽和複素環、または窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ含有する 4 ~ 7 員の飽和複素環、または

(viii) それらが結合する窒素原子と一緒にあって、アミノ酸残基を表わす。) で示される基を表わす。) を表わし、

(1) n は、1 を表わし、

R^2 は、水素原子を表わし、

R^3 は、(1 個の炭素原子が 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されている C 1 ~ 10 アルキル) -CH₂-基を表わし、または

(2) n は、0 または 1 を表わし、

R^2 は、水素原子または塩素原子を表わし、

R^3 は、(i) C 3 ~ 10 アルキル基、(ii) C 3 ~ 10 アルケニル基、(iii) C 2 ~ 10 アルコキシ基、(iv) C 2 ~ 10 アルキルチオ基、(v) C 3 ~ 7 シクロアルキル基、

(vi) フェニル基、(vii) フェノキシ基、(viii) (塩素原子 1 または 2 個で置換されている C 2 ~ 10 アルキル) -CH₂-基、(ix) (C 1 ~ 4 アルコキシ基、C 3 ~ 7 シクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されている C 1 ~ 5 アルキル) -CH₂-基を表わすか、または

R^2 は、 R^3 と一緒にあって C 3 ~ 10 アルキリデン基を表わす。) である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、

[17] 脂肪酸化合物が (1) 2-プロピルオクタン酸、(2) (2R)-2-プロピルオクタン酸、(3) (2S)-2-プロピルオクタン酸、または (4) 2-プロピルペンタン酸である前記 [1] 記載の神経再生促進剤、

[18] 前記 [1] 記載の化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における神経再生を促進する方法、

[19] 移植用神経幹細胞、移植用神経前駆細胞または移植用神経細胞に前記 [1] 記載の化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグの有効量を培地に添加することを特徴とする移植用細胞を培養する方法、

[20] 神経再生剤を製造するための前記 [1] 記載の化合物またはその塩もしくはその

プロドラッグの使用、

[21] 移植用神経幹細胞、移植用神経前駆細胞または移植用神経細胞の培養用添加剤としての脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用、および

[22] 請求項1記載の脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグとアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ニコチン受容体調節薬、 β セクレターゼ阻害薬、 γ セクレターゼ阻害作用薬、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用薬、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵素、脳機能賦活薬、ドーパミン受容体作動薬、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬、抗コリン薬、COMT阻害薬、筋萎縮性側索硬化症治療薬、高脂血症治療薬、痴呆の進行に伴う異常行動・徘徊の治療薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進薬、降圧薬、糖尿病治療薬、抗うつ薬、抗不安薬、非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬、ステロイド薬、性ホルモン誘導體、副甲状腺ホルモン(PTH)およびカルシウム受容体拮抗薬から選ばれる1種または2種以上の薬剤とを組み合わせる医薬組成物に関する。

【0010】

本明細書中、神経再生は、当該分野で用いられる用語である「神経新生」および「神経再生」を共に包含する。すなわち、本発明の脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの生体への投与または培養細胞への添加によって神経細胞が増加すれば、それは全て本発明における神経再生に含まれる。また、神経再生は、神経における正常発生の過程を少なくとも一部再現することを表わし、再生する細胞の由来に左右されない。例えば、幹細胞(例えば、神経幹細胞、胚性幹細胞、骨髄細胞等)、神経前駆細胞または神経細胞等が挙げられる。さらに、神経再生する細胞は、内在性の細胞(例えば、神経幹細胞、神経前駆細胞、神経細胞、成熟神経細胞等)であっても、外因性の細胞(例えば、移植神経幹細胞、移植神経前駆細胞、移植神経細胞、移植成熟神経細胞等)であってもよい。外因性の細胞は、自家由来の細胞であっても他家由来の細胞であってもよい。さらに、神経幹細胞より未分化な細胞であっても、神経幹細胞を経て分化するものであれば、全て本発明における神経再生に包含される。

【0011】

本明細書中、神経再生は、組織再生または機能再生を包含し、例えば、上記した細胞の生着、分化、増殖および/または成熟等が含まれる。

【0012】

本明細書中、成熟とは、例えば、神経細胞が信号のやりとり等の機能的に働く状態に成長することを意味する。

【0013】

本明細書中、再生は、神経栄養因子様作用や神経栄養因子活性増強作用も包含する。ここで、神経栄養因子とは、例えば、神経幹細胞、神経前駆細胞、神経細胞、成熟神経細胞等に対して栄養として働く因子を表わす。神経栄養因子様作用としては、例えば、軸索の伸長作用、神経伝達物質の合成促進作用、神経細胞の分化・増殖を促進する作用、神経細胞の活動を維持する栄養分としての作用等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また神経栄養因子活性増強作用としては、上記の神経栄養因子による作用を増強する活性を意味する。

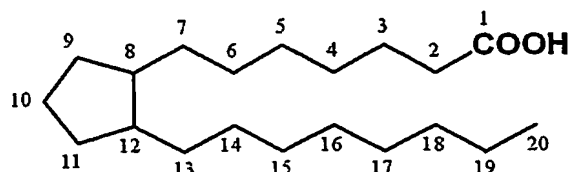
【0014】

本明細書中、脂肪酸化合物とは、カルボキシル基を1個持つ鎖式化合物であればよく、特に限定されない。

【0015】

本明細書中、プロスタグランジン化合物とは、炭素数20個のモノカルボン酸であり、以下の基本骨格を有する化合物を表わす。

【化2】



【0016】

本明細書中、C 1～4 アルコキシ基とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体基等である。

C 1～4 アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基等である。

窒素原子 1 個を含有する 4～7 員の複素環とは、例えば、ピロール、ピリジン、アゼピンまたはそれらの一部が飽和した環または全部が飽和した環（ピロリジン、ピペリジン等）等である。

【0017】

それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素原子を 1 または 2 個含有する 4～7 員の飽和複素環とは、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびペルヒドロアゼピン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ペルヒドロジアジン（ピペラジン等）、ペルヒドロジアゼピン等である。

それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ含有する 4～7 員の飽和複素環とは、例えば、オキサゾリジン、ペルヒドロオキサジン（モルホリン等）、ペルヒドロオキサゼピン等である。

【0018】

それらが結合している窒素原子と一緒にあって表わすアミノ酸残基とは、いずれのアミノ酸残基であってもよく、これらの残基には、カルボキシ基がエステルに変換されたものも含まれる。具体的には、例えば、グリシン、アラニン、セリン、システイン、シスチン、スレオニン、バリン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、フェニルアラニン、チロシン、チロニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、オルニチン、ヒスチジン残基およびこれらのエステル（C 1～4 アルキルエステルまたはベンジルエステル等）等が挙げられる。

1 個の炭素原子が 1～3 個のフッ素原子で置換されている C 1～10 アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体基等中の 1 つの炭素原子が 1、2 または 3 個のフッ素原子で置換されている基である。

【0019】

C 3～10 アルキル基とは、例えば、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体基等である。

C 3～10 アルケニル基とは、例えば、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルおよびそれらの異性体基等である。

C 2～10 アルコキシ基とは、例えば、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体基等である。

C 2～10 アルキルチオ基とは、例えば、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体基等である。

【0020】

C 3～7 シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基等である。

C 2～10 アルキル基とは、例えば、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル

、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体基等である。

C1～5アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル基およびそれらの異性体基等である。

C3～10アルキリデン基とは、例えば、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデン、デシリデン基およびそれらの異性体基等である。

【0021】

一般式(I)中、R¹としては、いずれの基も好ましく、例えばヒドロキシ基またはC1～4アルコキシ基等が好ましく、より好ましくは、例えば、ヒドロキシ基、メトキシ、エトキシ基等であり、最も好ましくは、ヒドロキシ基である。

R²としては、いずれの基も好ましく、例えば、塩素原子または水素原子が好ましく、より好ましくは、水素原子である。

R³としては、いずれの基も好ましく、例えば、C3～7アルキル基または1個の炭素原子が1～3個のフッ素原子で置換されているC3～7アルキル基等が好ましく、より好ましくは、例えば、プロピル、ヘキシル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル基等であり、最も好ましくは、プロピル、ヘキシル基である。

【0022】

本発明の好ましい化合物としては、例えば、(1) 2-プロピルオクタン酸、(2) 2-ヘキシルペント-4-エン酸、(3) 2-ヘキシルペント-4-イン酸、(4) 2-プロピルペンタン酸、(5) 2-エチルヘキサン酸、(6) 2-プロピルヘプタン酸、(7) 2-プロピルヘキサン酸、(8) 2-プロピルデカン酸、(9) 2-プロピルペント-4-エン酸、(10) 5-メチル-2-プロピルヘキサン酸、(11) 4-メチル-2-プロピルペンタン酸、(12) 5, 5-ジメチル-2-プロピルヘキサン酸、(13) 6, 6-ジメチル-2-プロピルヘプタン酸、(14) 5-エチル-2-プロピルヘプタン酸、(15) 7-メチル-2-プロピルオクタン酸、(16) 6-メチル-2-プロピルヘプタン酸、(17) 2-プロピルオクト7-エン酸、(18) (2E)-2-プロピルペント-2-エン酸、(19) 5-フルオロ-2-プロピルペンタン酸、(20) 5, 5-ジフルオロ-2-プロピルペンタン酸、(21) 5, 5, 5-トリフルオロ-2-プロピルペンタン酸、(22) 7, 7-ジフルオロ-2-プロピルヘプタン酸、(23) 8, 8-ジフルオロ-2-プロピルオクタン酸、(24) 6, 6, 6-トリフルオロ-2-プロピルヘキサン酸、(25) 7-フルオロ-2-プロピルヘプタン酸、(26) 8-フルオロ-2-プロピルオクタン酸、(27) 6-フルオロ-2-プロピルヘキサン酸、(28) 6, 6-ジフルオロ-2-プロピルヘキサン酸、(29) 9-フルオロ-2-プロピルノナン酸、(30) 9, 9-ジフルオロ-2-プロピルノナン酸、(31) 8, 8, 8-トリフルオロ-2-プロピルオクタン酸、(32) 7, 7, 7-トリフルオロ-2-プロピルヘプタン酸、(33) 7-クロロ-2-プロピルヘプタン酸、(34) 2-クロロ-2-プロピルペンタン酸、(35) 2-エトキシペンタン酸、(36) 2-プロポキシペンタン酸、(37) 2-プトキシペンタン酸、(38) 2-(2-エトキシエチル)ペンタン酸、(39) 2-(2-メトキシエチル)ペンタン酸、(40) 5-メトキシ-2-プロピルペンタン酸、(41) 2-(ペンチルオキシ)ペンタン酸、(42) 5-エトキシ-2-プロピルペンタン酸、(43) 2-(ヘキシルオキシ)ペンタン酸、(44) 6-メトキシ-2-プロピルヘキサン酸、(45) 2-(ペンチルチオ)ペンタン酸、(46) 5-シクロヘキシル-2-プロピルペンタン酸、(47) 5-フェニル-2-プロピルペンタン酸、(48) 5-フェノキシ-2-プロピルペンタン酸、(49) 6-フェニル-2-プロピルヘキサン酸、(50) 2-(2-シクロヘキシルエチル)ペンタン酸、(51) 2-(シクロヘキシルメチル)ペンタン酸、(52) 2-ベンジルペンタン酸、(53) 2-シクロヘキシルペンタン酸、(54) 2-シクロペンチルペンタン酸、(55) 2-フェニルペンタン酸、(56) 2-フェノキシペンタン酸、(57) 1-(2-プロピルオクタノイル)ピペリジン、(58) 4-(2-プロピルオクタノイル)モルホリン、(59) 2-プロピルオクタンアミド、(60) N-イソプロピル-2-プロピルオクタンアミド、(61) N, N

ージメチルー2ープロピルオクタンアミド、(62) 6, 6, 6ートリフルオローNー(4ーメトキシフェニル)ー2ープロピルヘキサンアミド、(63) Nーベンジルー6, 6, 6ートリフルオロー2ープロピルヘキサンアミド、(64) 6, 6, 6ートリフルオロー2ープロピルーNーピリジンー3ーイルヘキサンアミド、(65) (2S)ー2ー[(6, 6, 6ートリフルオロー2ープロピルヘキサノイル)アミノ]プロパン酸、(66) Nーメチルー2ープロピルペンタンアミド、(67) N, Nージメチルー2ープロピルペンタンアミド、(68) 2ープロピルー4ーヘキシン酸、その光学活性体もしくはその塩またはそのプロドラッグ等が挙げられる。

【0023】

より好ましくは、例えば、(1) 2ープロピルオクタン酸、(2) 2ーヘキシルペントー4ーエン酸、(3) 2ーヘキシルペントー4ーイン酸、(4) 2ープロピルペンタン酸、(5) 2ーエチルヘキサン酸、(6) 2ープロピルヘプタン酸、(7) 2ープロピルヘキサン酸、(8) 2ープロピルデカン酸、(68) 2ープロピルー4ーヘキシン酸、その光学活性体もしくはその塩またはそのプロドラッグ等が挙げられる。

特に好ましくは、例えば、(1) 2ープロピルオクタン酸、(1-1) (2R)ー2ープロピルオクタン酸、(1-2) (2S)ー2ープロピルオクタン酸、(2) 2ーヘキシルペントー4ーエン酸、(2-1) (2R)ー2ーヘキシルペントー4ーエン酸、(2-2) (2S)ー2ーヘキシルペントー4ーエン酸、(3) 2ーヘキシルペントー4ーイン酸、(3-1) (2R)ー2ーヘキシルペントー4ーイン酸、(3-2) (2S)ー2ーヘキシルペントー4ーイン酸、(4) 2ープロピルペンタン酸、(4-1) (2R)ー2ープロピルペンタン酸、(4-2) (2S)ー2ープロピルペンタン酸、(5) 2ーエチルヘキサン酸、(5-1) (2R)ー2ーエチルヘキサン酸、(5-2) (2S)ー2ーエチルヘキサン酸、(68) 2ープロピルー4ーヘキシン酸、(68-1) (2R)ー2ープロピルー4ーヘキシン酸(68-2) (2S)ー2ープロピルー4ーヘキシン酸もしくはその塩またはそのプロドラッグ等が挙げられる。

【0024】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0025】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【化3】

は紙面の向こう側(すなわち α ー配置)に結合していることを表わし、

【化4】

は紙面の手前側(すなわち β ー配置)に結合していることを表わし、

【化5】

は α ー配置、 β ー配置またはそれらの混合物であることを表わし、

【化6】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

【0026】

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理的に許容されるものすべてが含まれる。薬理的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等) が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ (土類) 金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒 (エタノール等) 等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理的に許容される塩に変換される。

【0027】

また、一般式 (I) で示される化合物またはその塩のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物またはその塩に変換する化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物またはその塩のプロドラッグとしては、一般式 (I) で示される化合物またはその塩がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物またはその塩のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物またはその塩が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物またはその塩の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物またはその塩がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物またはその塩のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) ; 等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物またはその塩のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0028】

[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される化合物は、それ自身公知であるか、または公知の方法、例えば欧州特許公開第 0632008 号、国際特許公開第 99/58513 号、国際特許公開第 00/48982 号明細書等記載の方法により製造することができる。

【0029】

[毒性]

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使

用するために十分安全であることが確認された。例えば、イヌを用いた単回静脈内投与では、(2R)-2-プロピルオクタン酸は、100mg/kgで死亡例が見られなかった。

【0030】

[医薬品への適用]

本発明の脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグは、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、幹細胞、神経前駆細胞または神経細胞の生着、分化、増殖および/または成熟促進物質として、または神経栄養因子活性増強物質、神経栄養因子様物質、神経変性抑制物質として、神経細胞死を抑制し、神経細胞の新生および再生、軸索進展により神経組織および機能の修復・再生を促進する。さらに、移植細胞(例えば、神経幹細胞・神経前駆細胞・神経細胞等)の脳組織、骨髄および胚性幹細胞等からの調製にも有用であると同時に、移植細胞(例えば、神経幹細胞・神経前駆細胞・神経細胞等)の生着、増殖、分化およびまたは成熟を促進するので、神経変性疾患の予防および/または治療に有用である。具体的には、例えば、パーキンソン病もしくはパーキンソン症候群、アルツハイマー病、ダウン症、筋萎縮性側索硬化症、家族性筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ハンチントン病、脊髄小脳失調症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、オリブ橋小脳萎縮症、皮質基底核変性症、家族性痴呆症、Pick病、脳卒中または脳血管障害(例えば、脳出血もしくはくも膜下出血後、または脳血栓もしくは塞栓発症後の脳梗塞および脳梗塞後の神経機能障害)、脳脊髄外傷後の神経機能障害、脱髄疾患(例えば、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、急性小脳炎、横断性脊髄炎)、脳腫瘍(例えば、星状膠細胞腫)、感染症に伴う脳脊髄疾患(例えば、髄膜炎、脳膿瘍、クロイツフェルト・ヤコブ病、エイズ痴呆)の治療および/または予防が挙げられる。

【0031】

また、上記したように本発明の脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグは、移植細胞の脳組織、骨髄および胚性幹細胞等からの調製にも有用であり、例えば、移植用神経幹細胞、移植用神経前駆細胞、移植用神経細胞、移植用成熟神経細胞等の、生体外での培養時に添加剤として、好ましくは増殖・分化促進剤として用いることができる。ここで、移植は自家移植に限定されず、他家移植でも構わない。移植用の細胞としては、神経幹細胞、神経前駆細胞が好ましい。

【0032】

本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを上記の目的で用いるには、通常、ヒトおよび動物においては全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与され、細胞培養においては培養液中に添加あるいは細胞に直接注入することで処置される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、経口投与の場合、通常、成人一人当たり、一回につき、1 μ gから5000mgの範囲で一日一回から数回経口投与される。非経口投与の場合は、成人一人当たり、一回につき、0.1ngから500mgの範囲で一日一回から数回非経口投与され、その非経口投与形態は、好ましくは、静脈内投与であり、1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。細胞培養の場合、1pmol/Lから100mmol/Lの範囲で培養液中に添加あるいは細胞に直接注入される。もちろん前記したように、投与・処置量は種々の条件により変動するので、上記投与・処置量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与・処置の必要な場合もある。

【0033】

本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤、経鼻剤等として用いられる。

【0034】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠などが含まれる。

【0035】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0036】

舌下錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、膨潤剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等）、膨潤補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

【0037】

口腔内貼付錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、付着剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサントガム、グアーガム等）、付着補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

【0038】

口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アク

リル酸メタクリル酸コポリマー等)、可塑剤(ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等)を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、 β -ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、分散補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

経口投与のための内服液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含んでいてもよい。

【0039】

非経口投与の中で、外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

【0040】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレスイン等)、界面活性剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0041】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0042】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0043】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0044】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0045】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

【0046】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0047】

非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含有する。例えば、筋肉への注射剤、静脈内への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

【0048】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0049】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含

まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0050】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0051】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0052】

本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグは、1) その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および/または3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0053】

また、併用する他の薬剤の(1) 予防および/または治療効果の補完および/または増強、(2) 動態・吸収改善、投与量の低減、および/または(3) 副作用の軽減のために、本発明化合物と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0054】

本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグと他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0055】

上記併用剤により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい。

【0056】

本発明の化合物に加え、他の活性成分と併用してもよい。このような併用薬として例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ニコチン受容体調節剤、 β アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および/または沈着抑制剤（例えば、 β セクレターゼ阻害剤、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用剤、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵素等）、脳機能賦活薬、他のパーキンソン病治療薬（例えば、ドーパミン受容体作動薬、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害薬、抗コリン剤、COMT阻害剤等）、筋萎縮性側索硬化症治療薬、コレステロール低下薬等の高脂血症治療薬（例えば、スタチン系、フィブラート系、スクワレン合成酵阻害剤等）、痴呆の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬、アポトーシス阻害薬、神経分化・再生促進剤、降圧剤、糖尿病治療薬、抗うつ剤、抗不安薬、非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、抗サイトカイン薬（例えば、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬等）、ステロイド薬、性ホルモンまたはその誘導体、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシウム受容体拮抗薬等が挙げられる。

【0057】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、例えばドネベジル、リバスタグミン、ガランタミン、ザナベジル (TAK-147) 等が挙げられる。

【0058】

β セクレターゼ阻害剤 (例、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジプロピルアミノ)メチルテトラリン、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル]テトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4'-メチルビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、6-(2',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)フェニル]メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-(3',4'-ジメトキシビフェニル-4-イル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、その光学活性体、その塩およびその水和物、OM99-2 (W001/00663) 等が挙げられる。

【0059】

β アミロイド蛋白凝集阻害作用剤としては、例えば、PTI-00703、ALZHEMED (NC-531)、PPI-368 (特表平11-514333)、PPI-558 (特表平2001-500852)、SKF-74652 (Biochem. J., 340 (1) 巻, 283-289, 1999年) 等が挙げられる。

【0060】

脳機能賦活薬としては、例えば、アニラセタム、ニセルゴリン等が挙げられる。

ドーパミン受容体作動薬としては、例えば、L-ドーパ、プロモクリプテン、パーゴライド、タリベキソール、プラシベキソール、カベルゴリン、アダマンタジン等が挙げられる。

【0061】

モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬としては、例えば、サフラジン、デプレニル、セルジリン (セレギリン)、レマセמיד (remacemide)、リルゾール (riluzole) 等が挙げられる。

抗コリン剤としては、例えば、トリヘキシフェニジル、ピペリデン等が挙げられる。

【0062】

COMT阻害剤としては、例えば、エンタカポン等が挙げられる。

筋萎縮性側索硬化症治療薬としては、例えば、リルゾール等、神経栄養因子等が挙げられる。

【0063】

スタチン系の高脂血症治療薬としては、例えば、プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等が挙げられる。

フィブラート系の高脂血症治療薬としては例、クロフィブラート等が挙げられる。

【0064】

アポトーシス阻害薬としては、例えば、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347等が挙げられる。

神経分化・再生促進剤としては、例えば、レテプリニム (Leteprinim)、キサリプロデン (Xaliproden; SR-57746-A)、SB-216763等が挙げられる。

【0065】

非ステロイド性抗炎症薬としては、例えば、メロキシカム、テオキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等

が挙げられる。

【0066】

ステロイド薬としては、例えば、デキサメサゾン、ヘキサステロール、酢酸コルチゾン等が挙げられる。

性ホルモンまたはその誘導体としては、例えば、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール等が挙げられる。

【0067】

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

併用薬剤における投与量、投与方法は前記した本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグと同様のものが用いることができる。

【0068】

本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグと他の薬剤の重量比は特に限定されない。他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。また、本発明化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの予防および/または治療効果を補完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【発明の効果】

【0069】

本発明の脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグは、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、神経再生促進作用を有するので、神経変性疾患の予防および/または治療に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0070】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明化合物が、神経再生作用を有することは、例えば、以下の実験によって証明された。また、本発明化合物を評価する測定方法は、測定精度および/または測定感度の向上をはかるために、以下のように改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

【0071】

実施例1：インビボ (in vivo) 神経幹細胞分化に及ぼす効果

<ラット四血管結紮 (4VO) モデル>

ラット四血管結紮 (4VO) モデルは、プルシネリーらの方法 (J. Cereb Blood Flow Metab, 16巻, 973-980, 1979年) を一部改変し作製した。すなわち、雄性ウイスター系ラットの両側椎骨動脈を永久閉塞し、翌日、総頸動脈を露出し、クリップにて10分間の一時閉塞を行った。両側総頸動脈閉塞直後より、無反応となり正向反射が消失したものを実験に用いた。神経細胞再生の評価は、ニッスル染色による脳組織標本を作製し、左右の海馬CA1領域の神経細胞数を計測することで行った。媒体 (0.1v o l % tween 80) および被験化合物 (10mg/kg) の投与は、海馬CA1領域の錐体神経細胞が確実に遅発性神経細胞死を呈している4VO処置8日後から40日間、1日1回の強制経口投与により行った。

その結果、正常群に対し、10分間の前脳虚血を施した媒体処置群では、海馬CA1領域に存在する錐体神経細胞数は有意に減少していた。一方化合物処置群では、媒体処置群に対し、生存する錐体神経細胞数が有意に増加した。例えば、化合物が(2R)-2-プロピルオクタン酸である場合の結果を図1に示す。

【0072】

実施例2：インビボ (in vivo) 神経幹細胞分化に及ぼす効果

<ラット胎児脳由来幹細胞の分化試験>

Wistar系妊娠ラットから胎児を取出し、胎児脳から線条体を摘出した。ピペッティングにより細胞を分散させ、増殖培地 (N2添加物、抗生物質、塩基性線維芽細胞増殖因子および上皮細胞増殖因子含有DMEM/F12培地) により6日乃至7日間培養した。形成

されたニューロスフェアを回収し、ピペッティングにより細胞を分散させた後、増殖培地によりさらに6日乃至7日間培養した。再度形成されたニューロスフェアを回収し、細胞を分散させたのち、ポリ-L-オルニチンコーティングを施したチャンバースライドに細胞を播種した。24時間培養後、被験化合物を含有した分化培地（N2添加物、抗生物質および1%ウシ胎児血清含有DMEM/F12培地）に交換した。7日間分化させた後、4%パラホルムアルデヒドで固定を行い、神経幹細胞から神経細胞への分化の指標となる、マウス抗 β III-tubulin抗体（2次抗体、FITC標識抗マウスIgG抗体）で免疫染色を行った。

1%ウシ胎児血清含有DMEM/F12培地中（化合物非添加群）、または被験化合物を含有する培地中（化合物添加群）で7日間培養した結果、顕微鏡下（倍率100倍）で1視野当りの β III-tubulin陽性細胞数は、化合物非添加群に比べ、化合物添加群は有意に増加した。例えば、化合物が（2R）-2-プロピルオクタン酸である場合、化合物非添加群で 8 ± 1.3 個（8視野計測）、化合物添加群で 31 ± 4.6 個（8視野計測）であった。結果を図2に示す。

製剤例1：

- ・（2R）-2-プロピルオクタン酸 2.0 kg
- ・リン酸三ナトリウム・12水和物 3.54 kg

注射用水に、上記の各成分を加え、注射用水を用いて40Lとした。均一な溶液とした後、無菌フィルター（デュラポア $0.22\mu\text{m}$ メンブレン）で濾過し、2mLずつプラスチックアンプルに充填し、高圧蒸気滅菌（123℃、15分間）することで、1アンプル中100mgの活性成分を含有するアンプル2万本を得た。

【図面の簡単な説明】

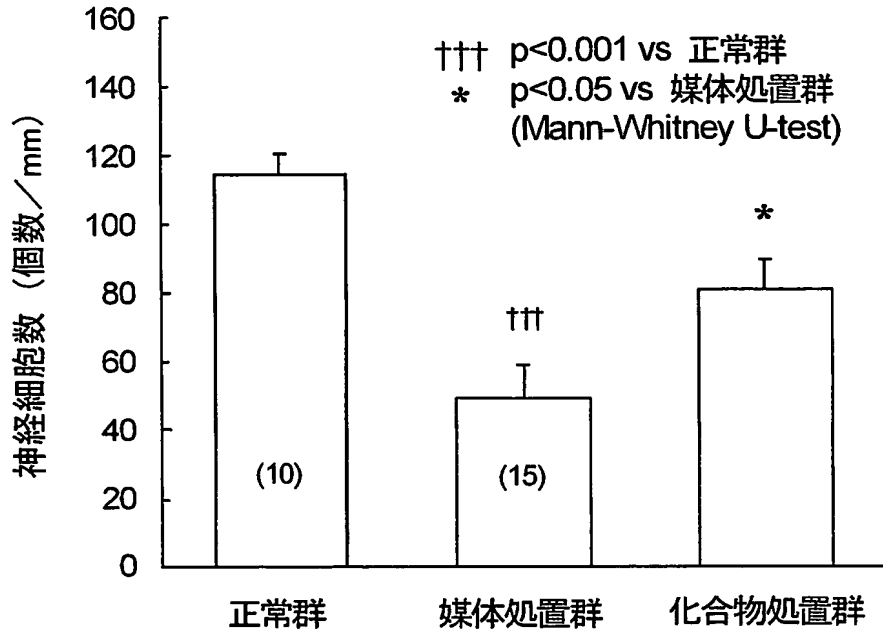
【0073】

【図1】ラット四血管結紮（4VO）モデルにおける生存錐体神経細胞数の変化を示すグラフである。

【図2】ラット胎児脳由来幹細胞分化試験における β III-tubulin陽性細胞数の変化を示す顕微鏡写真である。

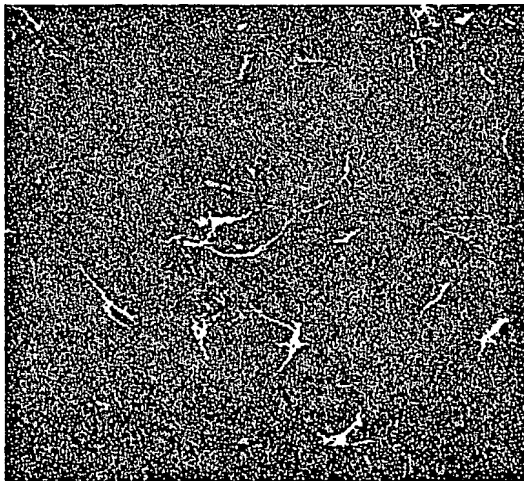
【書類名】 図面

【図 1】

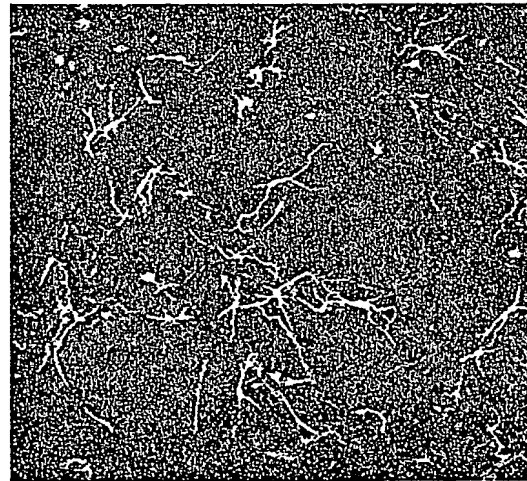


【図 2】

免疫染色像 (抗β III-tubulin 抗体陽性)



化合物非添加群



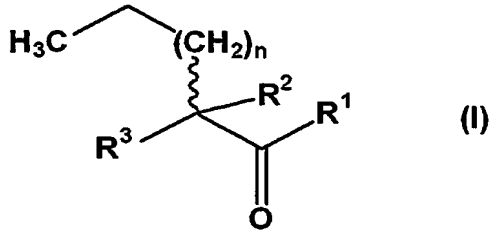
化合物添加群

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 脂肪酸化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する神経再生促進剤に関する。脂肪酸化合物としては一般式 (I) で示される化合物が好ましい (式中の記号は明細書に記載の通り。)

【化 1】



【効果】 本発明の薬剤は、幹細胞 (神経幹細胞、胚性幹細胞、骨髄細胞等) 増殖・分化促進物質、神経前駆細胞増殖・分化促進物質として、または神経栄養因子活性増強物質、神経栄養因子様物質、神経変性抑制物質として、神経細胞死を抑制し、神経細胞の新生および再生、軸索進展により神経組織および機能の修復・再生を促進する。さらに移植細胞 (神経幹細胞・神経前駆細胞・神経細胞等) の脳組織、骨髄および胚性幹細胞等からの調製にも有用であると同時に、移植細胞の生着・増殖・分化および機能発現を促進するので、神経変性疾患の予防および/または治療剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-345123
受付番号	50301643934
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年10月 9日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000185983

【住所又は居所】

大阪府大阪府中央区道修町2丁目1番5号

【氏名又は名称】

小野薬品工業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100081086

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口
第2ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】

大家 邦久

【代理人】

【識別番号】

100117732

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口
第二ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】

小澤 信彦

【代理人】

【識別番号】

100121050

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口
第2ビル7階 大家特許事務所

【氏名又は名称】

林 篤史

特願2003-345123

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏名

小野薬品工業株式会社